

LABILIS VÉRKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSA TELJES VÉRBŐL

Dr. Tápai Katalin

Graduális távoktatás 2020.04.14-20, 04.21-27.

A transzfúzió fogalma, célja

A transzfúzió

transzplantáció (sterilitás, pirogén-mentesség, biológiai ártalmatlanság, biológiai aktivitás, immunológiai kompatibilitás)

betegazonosítás (vérminta levételekor, tr. beadásakor)

kivizsg. ellenére potenciálisan fertőz és immunizál

„ Transzfúzióhoz kapcs-ható súlyos szövődmény fellépése esetén sem vádolható a transzfúziót végző személy foglalkozási szabályszegéssel, ha jelen szabályzatban rögzítettek szerint járt el.”

Vérkészítmény: labilis = Lejárati idő (Li) rövid

(teljes vér /továbbiakban TV/: vvs + thr + FFP,
aferézis készítmények: thr, vvs, /fvs/)

stabil (vírusinaktivált, gyári faktorkészítmények)



A transzfúzió szubsztitúciós (szupportív)/**komponens terápia**.

A pótlás üteme, szükségessége, mennyisége, minősége **függ**:
a véralkotórész **veszteség** nagyságától, sebességétől
a recipiens **kompensációs** képességétől
az átömlesztésre kerülő **készítmény** élettartamától.

Vérátömlesztés **indikációja**:

A vér keringő térfogata
sejtes elemei
plazma faktora

elvész (vérzés vagy plazmavesztés)
szervezetben hamarabb **elpusztul** (pl. AIHA)
– alkotórész (vvs, thr, plazma) **életideje** ↓
elégtelen mennyiségben vagy funkcióképtelen (**minőségi zavar**)
formában termelődik

Leggyakoribb indikációk:

Keringő vértérfogat helyreállítása
Ox. szállító kapacitás növelése

A **preparatív transzfuziológia** célja megfelelő minőségű mennyiségű vérkomponens előállítás, melytől hatékonyság is várható:



O₂-szállítás, ellátás biztosítása, fenntartása

Vérzés csillapítása, megállítása (hiányzó celluláris és/vagy plazmatikus **alvadásaktív** tényezők pótlása)

Védekező rendszer hiányosságainak javítása

Keringő vértérfogat fenntartása, fehérjehiányos állapotok megszüntetése



A transzfúzió csak akkor alkalmazandó, amikor a beteg klinikai állapota azt egyértelműen **indokolttá** teszi.

Amikor a várható **előnyök** nagyobbak a potenciális veszélyeknél, és amikor a transzfundált komponens a beteg klinikai állapotának megfelelően **célirányos** csak az elveszett, hiányzó elem pótlása.

A transzfúzió alapvető célja **ne a perifériás értékek korrigálása** legyen! (vvs – oxigenizáltság, **oxigén extrakció**, **vénás PO₂**, tromb. - tromb. szám és vérzésveszély stb.)

Kellő időben, kellő mennyiségben, az alkatrész minőségétől is függő ütemben a hiányzó alkatrészt (**szubsztitúciós/szupportív/komponens therapia**).

Koncentrátumot!: kis térfogatban nagy hatóanyag tartalom - optimális felhasználás.

A vérnek semmilyen varázsereje nincs.

"A legbiztosabb (legbiztonságosabb) transzfúzió, amit be sem adnak."

Vérkészítmények előállítása, tisztításának módszerei, jellemzőik és indikációik

Vérfeldolgozás

Gépesítés, automatizáció, standardabb, minőségi vérkészítmények

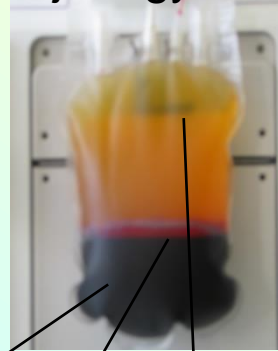


Vérvételi zsákrendszer

Vérkészítmény centrifuga



Vérkészítmény szétválasztó rajta egy TV,



alatta a vvs, thr

FFP

Inline rendszer,
korai leukodepláció

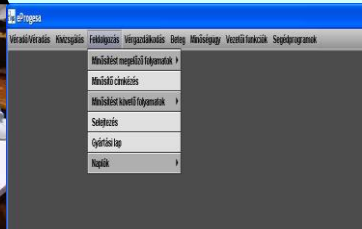


Fvs-mentesítő rendszerek

szűrőkamra



szg-es nyilvántartás



Univerzális leukodepláció

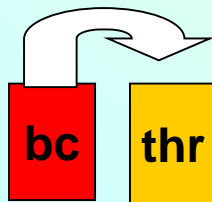
(Németo. 4,5 M donáció/év, nincs leukodepl., tr mh költségei ~ 119 M euro

szűrt kész. költsége

~ 45 M euro, kó-i tartózkodás ideje ↓)

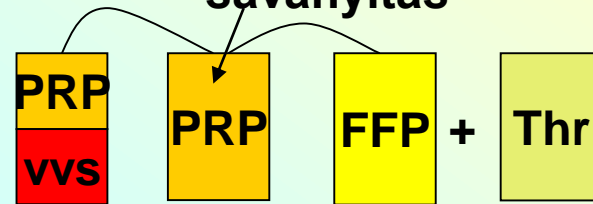
Vérvételi zsákrendszerek, vérkészítmény előállítási technika

Bc: (buffy coat) módszer:
centrif: 1. nagy ford. (TV)
2. kis ford. (bc)



PRP: platelet rich plasma

Centrif: 1. kis ford savanyítás



2. nagy ford

FDA: PRP!!, Ø bc

T+B (top and bottom) (fvs ↓)

4 r. pl
vvs



3 r.

pl
vvs



bc pool

T+T (top and top)

pl
vvs



1. pl le
2. bc le
3. SAGM vvs-re



Vértartósító és -tároló oldatok (I.)

A/ Stabilizátorok (véralvadásgátlók)

Hatásuk:

véralvadásgátlás (citrát: ionizált Ca^{++} elvonása révén)
tápanyag (glucose)
hígít (TV-nél 10 %)

Típusai:

ACD (savanyú-citrát-dextróz)

Összetétele:

Glucosum pro inf.	30,00 g
Natrium citric. pro inf.	20,00 g
Ac. citric. pro inf.	5,10 g
Aquae dest. pro inf. ad	1000 cm ³

Jellemzői:

100 ml ACD + 400 ml vér
1 : 4
pH: 4,9 - 5,4
friss: 2-3 nap
Li. 21 nap

Alkalmazás: **citaferezis** (trombocitaferezis) (AFERÉZIS)
PRP módszerű thr. cc. gyártás

Vértartósító és -tároló oldatok (II.)

CPD (citrát-foszfát-dextróz)

Összetétele:

Glucosum pro inf.	25,50 g
Natrium citric. pro inf.	26,30 g
Ac. citric. pro inf.	3,27 g (↓)
Natrium phosphor. acid. pro inf.	2,22 g
Aquae dest. pro inf. ad	1000 cm ³

jellemzői:

63 ml CPD + 450 ml vér

1 : 6

pH: 5,6 - 6 (↑)

friss: 7-10 nap

Li. 28 nap (foszfát, pH - vvs glikolízisre előnyös, ATP ↑)

Alkalmazás: **TV vételekor**

Vértartósító és -tároló oldatok (III.)

CPD-A (adenin) (CPD-AG)

(pirimidin, purin, guanozin)

tárolhatóság ↑ (ATP, 2,3 DPG lassabban ↓)

Jellemzői:

63 ml CPD-A + 450 ml vér

1 : 6

pH: 5,6 - 6 (↑)

friss: 14 nap

Li. 35 nap (adenin /ue. reszuszendáló oldatban is!)

- vvs glikolízisre előnyös, ATP ↑)

(nyugaton 42 nap)

Alkalmazás: TV (↔ Li.) pl. perioperatív vérgyűjtéskor
közegcserélt thr gyártásakor

Vértartósító és -tároló oldatok (IV.)

B/ Vértárolásra alkalmas oldatok:

Hatásuk:

Hígítás (Htk: 50-70 %)

Tápanyag

SAGM

Összetevői és azok hatása:

Saline: hígít

Adenine: ATP, 35 nap

Glucose: tápanyag

Mannitol: vvs membrán stabilizálás

Jellemzői:

100 ml (+ 170-200 ml vvs)

Li: 35 nap

Friss: 14 nap

Alkalmazás: vvs cc. (vörösvérsejt –red blood cell –koncentrátum
(bc /buffy coat/ szegényített reszuszpendált vvs
cc./bcØR vvs cc)

mosott vvs (48 óra)

1 E TV-ből (450 ml, donor hgb min. 125 v 135 g/l) > 180 ml nettó vvs (+ 100 SAGM) →
bruttó vvs > 250 ml!

Vértartósító és -tároló oldatok (V.)

fiziológiás sóoldat

100 ml

alkalmazás: mosott vvs

thr cc.

Li.: vvs - 24 óra (nincs tápanyag a sejteknek)

thr - 6 óra (nincs tápanyag a sejteknek)

(Li: vv-től v. gyártástól)

közegcsere: vvs: SAGM (Li. 48 óra)

thr: SSP+ (Li. eredeti)

2019-ben megszűnt

plazma

alkalmazás: vvs cc (50 ml) - korszerűtlen

thr (plazmás aferezises

egyedi 50-60 ml,

4 E poolozott kb. 2-300 ml, 30% plazma+70% additív oldat)

("művér,, ~ helyreállított vér)

albumin

Plasmalyte (platelet additive solution)

Composol (PAS III)_(Na, K, Mg, Cl, citrát, acetát, glukonát)

pH: 7,0-7,4

(veseelégtelenségben metabolikus alkalózist okozhat)

SSP (Na-citrát, Na-acetát, Na-klorid, pH: 7,2),

SSP +, PAS+ (Mg, K-tart)

Vértartósító és -tároló oldatok (VI.)

Plasmalyte oldatok (platelet additive solution)

70 % PAS + 30 % plazma

Előnye:

plazma fehérje tart. ↓ (de vCJD kockázat nem)

Típusai:

PAS I

PAS II (T-Sol, SSP)

PAS III (Intersol), modifikált: **SSP+**, Composol

Összetétel és hatás:

Citrát: alv. gátlás (min. 8 mmol/l), tejsav képz. ↓

Acetát: thr anyagcseréhez, tejsav képződés ↓, pH-t stabilizálja

Foszfát: glikolizist és tejsav képződést ↑-i

Mg/K: thr aktivációt ↓-i, tejsav képz. ↓, thr morfológiai változást fékezi

Na-klorid

Vérkészítmények tárolási (és szállítási) hőmérséklete:

Sejtes (**vvs**, TV): **+ 4 °C** ± 2 °C (anyagcsere ↓ - kórokozóké is!)



Thr: + 22 °C ± 2 °C

Friss fagyasztott plazma (**FFP**): **- 25 °C** alatt

Gyári plazma készítmények (albumin, immunglobulinok, alvadási faktor koncentrátumok): **+ 4 °C** ± 2 °C

Hőszigetelt táskában vagy ládában, Vvs a hűtőelemekkel közvetlenül nem érintkezhet, thr hűtőelem nélkül, 20-24 °C-on szállítandó

Vérkészítménytároló hűtők

(43/1999., 86/2004., 3/2005., 2/2007.)

Csak vérkészítmény tárolásra

Higiénés feltételek (takarítás, leolvasztás)

Hőmérőzés (min. napi 6-szor /+4 °C 4^h-nként/, írásban és aláírva)

+ 4 °C: víz : glicerín = 1 : 1

- 25 °C: fagyálló folyadék/tiszta glicerín

Vérkészítmények makroszkópos ellenőrzése



A vérkészítmény megérkezésekor, kiadásakor és a **transzf. előtt:**

**zárókötések épsége, a címkézés megfelelő-e
készítmény, a szerelék, a kísérőlap adatainak azonossága
lejárati idő!**

tr. előtt makroszkópos ell: **vérvételi sorszám** azonos a címkén, szegmensen, kísérő lapon

keresett vér: + a vérhez csatolt bizonylaton

zsák, szegmensek **záróhegesztéseinek épsége**

vérvételi sorszám azonos a címkén, szegmensen, kísérő lapon

keresett vér: + a vérhez csatolt bizonylaton

zsák, szegmensek **záróhegesztéseinek épsége**

vérvételi sorszám azonos a címkén, szegmensen, kísérő lapon

keresett vér: + a vérhez csatolt bizonylaton

zsák, szegmensek **záróhegesztéseinek épsége**

vérvételi sorszám azonos a címkén, szegmensen, kísérő lapon

keresett vér: + a vérhez csatolt bizonylaton

zsák, szegmensek **záróhegesztéseinek épsége**

vérvételi sorszám azonos a címkén, szegmensen, kísérő lapon

keresett vér: + a vérhez csatolt bizonylaton

zsák, szegmensek **záróhegesztéseinek épsége**

vérvételi sorszám azonos a címkén, szegmensen, kísérő lapon

keresett vér: + a vérhez csatolt bizonylaton

A vérkészítmények minőségi mutatói (I.)

Li. függ tőlük

In vivo a donor vvs-ek **75 %-a** (még a lejárat napon beadva is):

- a tr. után **24 órával** a beteg keringésében kimutatható (in vivo túlélés Cr⁵¹)
- és funkcionál = O₂-t szállít (2,3-DPG - O₂ aff.) - **regenerálódik** (visszanyeri fiziológiás tulajdonságait)

(csecsemőknek és idős betegeknek minél rövidebb ideig tárolt vért, a donor vvs regenerációhoz idő kell!)

A vérkészítmények minőségi mutatói (II.)



Vvs minőségi mutatók:

A/ In vitro: (tárolási idővel arányosan)

ATP (IC) ↓ (CPD, SAGM 10-14 nap után)

2,3-DPG (IC) ↓ (CPD, SAGM 10-14 nap után) → ox affinitás ↑

pH (EC) ↓ (tejsav)

(CPD, SAGM esetén kisebb mértékű a pH csökkenés)

K⁺ ↑: felülúszóban (reszuszp. oldat), irradiált vvs-nél hamarabb hemolizisre utal (al. pH, tárolási idő, T1/2 lejár)
arrhythmia (ES, kamra fibrilláció),
szív és vesebetegeknek fiatalabb vvs cc-t
(CPD, SAGM esetén később és kisebb mértékű a hemolizis)

szHgb ↑: felülúszóban (reszuszp. oldat vagy plazma)
hemolizisre utal

glucose ↓

tárolt vérben magas dextróz tartalmú stabilizátor esetén a dextróz glikolizáció nő, ez a DM-os, AMI-os, anyagcsere zavaros betegnél problémát okozhat a glükóz-Hgb O₂ transzportra képtelen

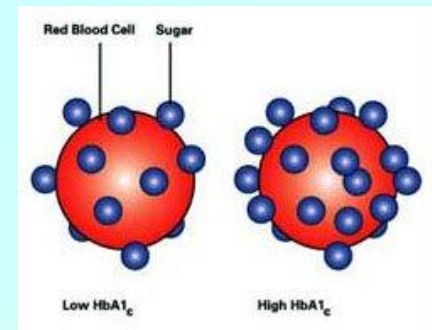
mikroaggregátum (bc eltáv = fvs ~ 75 %-os ↓)

HCO₃ ↓

Foszfor ↑

Deformabilitási képesség ↓

(idős sejt - hosszú filtrációs idő, kis filtrációs sebesség)



A vérkészítmények minőségi mutatói (III.)



Alakváltozás Vvs-ek tárolásakor bekövetkező változások 2.

mikropartikulák (150 nm, felületükön negatív töltésű foszfolipidek), nanovezikulumok (60 nm) képződése → sérülések képz-nek → **prokoaguláns, gyulladást okoz**

felszínre kerülnek: CD55, CD35, integrális m. feh. kötő 3 (anion transzport felelősfeh.), AChE, glikoforint tartalmazó ag-k, annexin VII (Ca és membrán foszfolipidkötő feh., exocitózisban vesz részt), actin

(nem kerül a felszínre: a spectrin /membrán struktúr fehérje/, és az ankyrin /citoszkeletális feh.-kötő, horhonyzó/

metabolikus enzimek, szignál proteinek megváltoznak

a hemolízis a mikropartikulákhoz kötött

változik: lipidperoxidáció → oxidatív károsodás
apoptózis, membrán károsodás



rejuvenáló oldatok gyorsan javítják:

a vvs ATP konc-ját /ATP fontos a membrán fluiditáshoz/, és a **vvs m.átrendeződés**

Novotny V. M.: Transfus. Clin. Biol. 2007.14.538-541.

Bosman G.J. et al.: Transfusion 2008.48.827-835.

Cardo LJ. et al: Transfus. Apher. Sci. 2008.38.2.141-7.

Zimrin A. B. et al: Vox Sang. 2009.96.93-103.

Schreiberhuber S. et al: Transf.Med. and Hemoth.39(S1)VI-70.46-47.(2012)

fiatalabb vvs-ből a mikropartikulum felszabadulás fokozottabb (ebből a szempontból

nem mindig a fiatal vvs a jó ↔ 2,3 DPG/O₂ aff a fiatal vvs-ben jobb),
de idősebb kész. → akár a kó-i tartózkodási idő ↑ (2012.09.11-14. Graž)

A vérkészítmények minőségi mutatói (IV.)

Vvs minőségi mutatók:

B/ In vivo:

Poszttranszfúziós élettartam - radioaktív izotóppal

(etikai kérdések)

norm vvs túlélés: 55-110 nap (vvs T1/2: 110 nap)

Trombocita minőségi mutatók:

sejtszám (minden készítményből kell beadás előtt)

aggregáció (funkció vizsg. - kollagén, ADP, aggrisztin, tonogén, idő-, munka-,
eszköz-, thr-igény)

örvénylés, csillámlás (swirling) (37/2000.....)

deformabilitási képesség

A vérkészítmények minőségi mutatói (V.)

Fehérvérsejtek minőségi mutatói:

Limfocita: (fvs okozta mellékhatások!!!! - bc eltáv. előnye)

**Interferon- termelőképeség
(SZTE ÁOK Mikrobiol. Int.)**

**Granulocita: fagocitaaktivitás (NBT)
deformabilitási képeség**

Plazmakészítmények (FFP) minőségi mutatói:

VIII.F.C

(F.V.)

**Sejtszennyezettség (fvs - imm., vírus
vvs - imm.
thr - imm., alvadás aktiválás)**

Vérvételi zsákok

Donorvédelem a kezdetektől (egyszerhasználatos eszközök)

Betegvédelem:

Palack (újra felhasználás autoklávozás után - HBsAg átvitel)

Zsákos vérvétel:

A/ egyrészes (Medicor) 1980-as évek

- egyszerhasználatos, de feldolgozáskor
levegővel érintkezhet (bakt. kontam.)
(csak steril lev. szoba vagy laminar flow)

B/ többrészes, zárt zsákrendszer 1990-től - egyszerhasználatos,
az alap készítményeknél (vvs, egyedi thr, FFP) nem kell
megnyitni - nincs levegő kontamináció, azaz: steril
(mégis steril lev. szoba vagy laminar flow),
immár teljes biztonság a betegnek is
vérkész továbbfeldolgozása: mosás, szűrés, poolozás stb.:
2004.05.01-ig: megnyitással jár (lev. kontam. veszélye,
csakis steril lev. szoba vagy laminar flow)
vagy **SCD** (sterile connection device, zárt, de drága)

A vérvételi zsákok műanyagok:

polivinilklorid (PVC) - a többségük

polikarbonát - aferezis

poliolefin - PL732

cellulózacetát - szűrők,

melyeket kiegészítenek adalék- ill. segédanyagokkal:

öregedésgátló, stabilizáló (fény, sugárzás, ox. hatására vagy a spontán bomlás ↓)

töltő- és vázanyagok (mechanikai hatás)

antisztatizálók (elektromos töltés gyors elvezetését segíti elő)

színezők

Csúsztatók

lágylítók (vvs membránba beépülhet, **vvs hemolizist csökkent, de tox.?**):

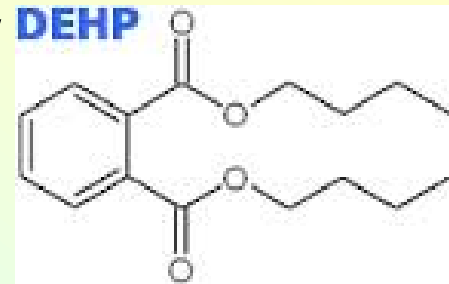
üvegesedési hő ↓-e → a zsák alacsony hőm-en tárolható

pl.: DEHP (di-[2-etil-hexil]-ftalát) - vvs hemol. ↓, a túlélése jobb, de thr-é ↓

DOP (di-oktil-ftalát)

THEHTM (TOTM) - trimellitát (PL1240-ben)

Ftalát DEHP /di-ethylhexyl phthalat/



ftalát DEHP /di-ethylhexyl phthalat/:

használata esetén a vvs hemolizis ↓, vesicula képződés ↓

Draper CJ et al: Transfusion 42.7.830-5.2002.

A DEHP a membrán Na⁺/K⁺ ATP-áz aktivitását gátolja, így IC Ca ↑, Mg ↓
a politranszfundáltak esetén probléma lehet

Dhanya CR et al: Indian J. Exp. Biol. 41.8.814-20.2003.

toxicitás: testiculáris, máj /cholestasis/, tüdő /broncopolmonaris displasia/,
microembolisatio: J. Pediatr. Surgery 35. 1775-1781.2000., info@hcwh.org
FDA ajánlás DEHP-mentes alternatív eszközök használata

tumor-kockázat ↑ (mitogénhatás), proinflammatorikus elváltozások (IL-6, -8 ↑)

Rael T. L. et al: Oxid. Med. Cell. Longev. 2(3), 1666-171. 2009.

reproduktív és fejlődési zavarok: **fiú** újszülött, csecsemő, kisgyermek, pubertás előtti fiúk, **várandós, szoptatós anyák** veszélyeztetése (Haemonetics szűrők, transzferzsákok, stb.)

újszülött és csecsemő ellátás a bevitt dózis a tolerálható felett lehet

(vércsere esetén 3-50 x is!),

Az emberi szervezet a transzfúzió kapcsán maximum 0,7 ml/kg/alkalom DEHP
terhelést kap

Inoue K. et al: Clin. Chim. Acta 358.1-2.159-66.2005.



TV

Plazma

< 6-24 óra

FFP → terápia
(V.VIII.)
továbbfeldolg.

Alv-i f. cc.:

VIII.



IX.



II. VII. X.



I.

Ig



Alb.



buffy coat

trombocita cc.
(szűrt, közegcserélt)

~~ivv cc.~~

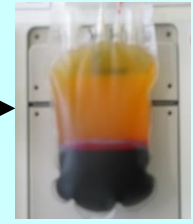


bc Ø R **vvs** cc.

mosott vvs cc.

szűrt/mosott vvs cc.

fagyasztott/olvasztott/
mosott vvs cc.



Teljes vér

"Vvs szuszpenzió kedvezőtlen közegben"
(tromb., fvs szennyezettség)

összetétele:

63 ml CPD (v. CPD-A)

450 ml \pm 10 % vér (vvs, tromb., fvs, alv. f-ok, alb., Ig-ok)

tárolás: + 4 °C – elvileg, mert nem tároljuk, **vérfeldolgozási alapanyag**
(tromb, alv-i faktor kinyerés jav: + 22 °C, max 24 ó)

Li.: 28 nap (CPD) - elvileg

35 nap (CPD-A) - elvileg

(de frissen feldolgozzák, ill. 24 órán túl alvadásaktív tromb. és labilis alv. f.
nincs benne!)

friss: < 6 óra, < 24 óra

friss vér adásának nincs indikációja

hatóanyag kis koncentrációban → nagy menny. kellene → keringés
túlterhelés veszélye

Teljes vér alkotórészeinek veszélyei I.

1. fehérvérsejtekkel összefüggő:

HLA-izoimmunizáció (HLA-I. -sec., HLA-II. oszt. -primer)

Thrombocytá refrakter állapot

Fertőzésátvitel (vírusok - CMV!!, bakt., protozoon)

Mikroaggregátum - trombózis, tromboembólia, RDS

Pyrogen reakció (endotoxinok)

Fvs enzimek okozta haemolysis

Citokinek okozta NHLTR (nem hemolitikus lázas tr-s reakció)

Donor fvs-antitest okozta TRALI (HLA, monocita at) (10-20 ml plazma, < 2 h)

(rec. at – donor ag. Hoffer: 1 magyar eset 4760-s vvs ! után,

M.A.Popovsky: Transfusion reactions 3th ed. 214. 2007.)

TRAIN (neutr. at) (tr-val kapcsolatos alloimmun neutropenia)

GVHD (megelőzése irradiálással) (graft versus host disease)

Hisztaminhatás

TRIM (tr related immunomodulation) – fert, tu?, FcR blokk.at,

hum imm ↑=at, cell imm ↓: bakt, tu elleni imm ↓

2. Biokémiai változásokkal kapcsolatos:

pH ↓ (citrát, tejsav)

K ↑

SzHgb ↑

3. tárolás folyamán hatóanyag-veszteség:

trombocita

alvadási faktorok

Teljes vér alkotórészeinek veszélyei II.

4. Immunizálódás:

vvs antitest

fvs ellenes antitest (HLA, leukocita)

trombocita antitest (thr refrakteritás, PTP – posztr-s trombocitopeniás purpura)

protein ellenes antitest

5. Egyéb:

keringés túlterhelés

plazma fehérje-allergia (a-IgA at, haptoglobin-, C4-at, feh.-, gysz-érz, mb)

citráthatás

hyper-, haemosiderosis (politranszfundált, AA /aplast. anémia/, thalassaemia)

hypothermia

Teljes vér felhasználás ? **NEM! Alapanyag!**

1. Hypovolaemiás shockhoz vezető acut vérzés (haemorrh. shock)

24 órán belül a keringő vértérfogat > 50 %-át meghaladó vérveszteség

shockindex: syst. RR (Hgmm)/percenkénti pulzusszám

norm: 1-1,5

vérvésztés ~ 30 %: < 1,0

~ 50 %: 0,5

(korszerű volumenpótlás: lépcsőzetes

vérvésztés foka < 20 %: Ringer-laktát

< 25 %: vol. exp.

< 30 %: " + albumin

< 35 %: " " + vvs cc.

> 50 %: TV)

2. sürgős tr. megfelelő vérkészítmény hiányában, katasztrófa helyzetben

(trauma, EC szívműtét, csípőprot., tömegbaleset, stb.)

/májtrpl.: vvs + tromb. + FFP + krio/

"Helyreállított" vér



bc szegény **vvs** + saját vagy AB-s **FFP**

fvs kontamináció $< 1,2 \times 10^9/E$

a plazma minősége a tárolás idejétől és módjától függ

tárolás: **+ 4 °C**,

Li: **1 nap** (CPD-s plazmában szuszpendált!)

előnye: lásd bc eltáv. előnyei

(mikroaggr. ↓, immunogen hatás ↓, kedvező vvs- tárolási körülmények, stb.)

ind.: masszív transzfúzió ? (vvs és FFP, de a tr-nál)

bizonyos műtétek ("motoros" szívműtét)?

újszülöttkori vércsere (beállított hematokrittal, I. "művér")

Transzfúzió a neonatológiában



elvárás: kora-, kis súlyú újszülött az élet első két hetében Hgb \geq 13 g/dl legyen
szív-, tüdőbeteg esetén Hgb \geq 17 g/dl legyen

1 ml vér = 70 ml a felnőttnél

(24.hét /600g/ - 27.hétre /1000g/ született: nagy a tr. igény)

az anaemia gyakran nem társul klinikai tünetekkel

a lehetséges klinikai tünetek: apnoe

tachycardia

súlygyarapodás megállása

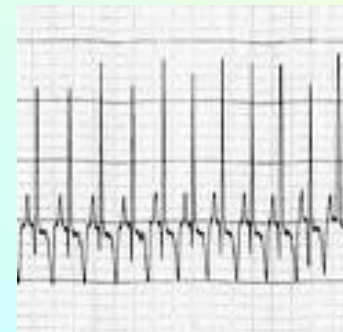


javítható-e a koraszülöttek anaemiája transzfúzióval?

apnoe: 24-72 órás időtartamra

tachycardia: nem! (inkább fokozódik)

súlygyarapodás megállása: igen (!!) azaz megindul a súly \uparrow



HgbF O₂ aff > HgbA \rightarrow szöveti O₂ \uparrow \rightarrow O₂ toxicitás



(ROP – retinopathy of prematurity \rightarrow vakság)

NEC – necrotizing enterocolitis \rightarrow perforáció

BPD – bronchopulmonalis dysplasia \rightarrow respirátor függőség)

paO₂ \leq 70 Hgmm (felnőtt: 90-95), O₂-szaturáció nem mérhető

Újszülött vérvolumen: 80-100 ml/kg Tr. D: 10-15 ml/kg, vércsere D: 170-200 ml/kg

Graft-versus host reakció: újszülöttben rendkívül ritka!!

oka(?): T-helper sejtek funkciója \downarrow , T-supressor sejtek aktivitása \uparrow

veszély: iu. tr., + vércsere \longrightarrow irr-t készítményt



Helyreállított vér

1320 —————→ 31320



+



vércsere (**szűrt** vvs: 35360 + FFP: 38305, 5 %-os Hu Alb)

ABO inkomp.: 0 Rh/D/ neg vvs +

AB Rh/D/ neg FFP (2x centrifugált)

vvs ≤ 5 nap

lehetőség szerint **irradiált**

htk: 0,40-0,50 (**vvs : FFP = 1 : 0,8**)

+ 4 °C, <24 óra

csak az at-nek megfelelő **ag-re neg-t**

(anyához kompat., 4 hónaposig)



37 °C-ra melegítve: iu. tr., vércsere, koraszülött tr.

(HAIHA, cryopathia, hypothermia, égett beteg, masszív tr.)

Cseretranszfúzió

cél: direkt Coombs pozitív (UHB) vvs eltáv. - ox-t szállító vvs biztosítása
szabad anyai antitest eltáv. a magzati vérből
Sebi csökkentése (> 340 $\mu\text{mol/l}$) - albumin szerepe!

Dózis: 200 ml/tskg

A/ **ABO inkompat.** (UHB):

"művér" (0-s vvs, AB-s FFP) ~ helyreállított vér

B/ **Rh (D) inkompat.** (UHB):

Rh D neg-gel (csop. azonos vagy "művér")

at-nek megfelelő ag. soha nem adható, (kivételem AIHA) !!!

ha ABO és Rh D kombinálva okoz UHB-t:

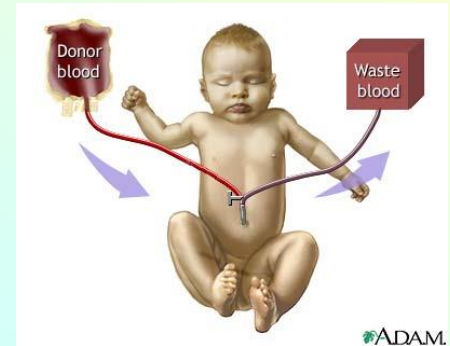
pl. 0 Rh D neg vvs. + AB-s FFP

C/ **egyéb UHB-ben** (C, c, E, e, K, k, Fy, Jk, stb.)

az anyai antitestnek megfelelő ag. nem vihető be, a vércsere is **csakis ag.**
neg-val történhet (akárcsak a tr-ós esetekben)

ha ABO UHB-vel kombinálódik:

0-s, a kérdéses ag-re nézve neg. vvs + AB-s FFP



Thrombocyta készítmények

Labilis vérkészítmények

Thrombocyta készítmények:

egyedi

poolozott

aferezisből (fvs-mentes)
 közcserélt (**thr ↓-és 10-30 %**, **funkció sérül**):
 a fvs-ek és thr-k mh-okat okozó termékei:
 citokinek, $TNF\alpha$, IL-1, IL-6, β -tromboglobulin,
 szerotonin, PF4 távolíthatók el



fvs-mentes

csökkentett térfogatú ???

osztott

besugarazott

Minden újabb eljárás az alap készítménnyel

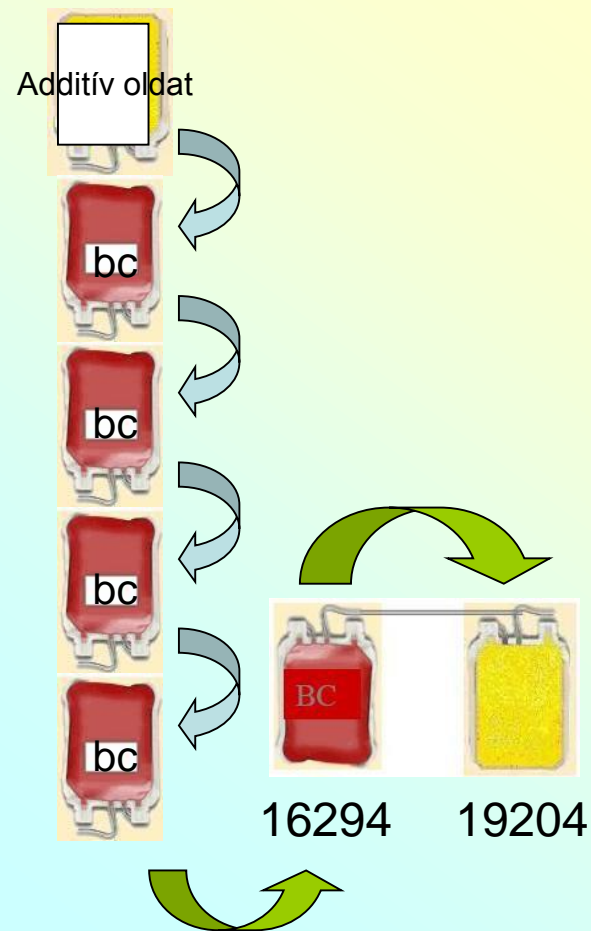
→ a thr funkciót rontja!: **aggregabilitás ↓**,
ozmotikus érzékenység ↑

D: 4 E TV-ből bc-poolozással: á $2,4 \times 10^{11}$ thr → tr. u thr ↑: 20-40 G/l
 1,5 x D: szepszis, DIC, splenomegalia, thr refrakteritás
 2,5 x D: fagy-tt-felolvasztott thr

Hatékonyság ell: vérzés szűnik, vérzési idő,
 thr szám (30-60 G/l ↑), CCI (jó: 1 órás > 5-7,5)

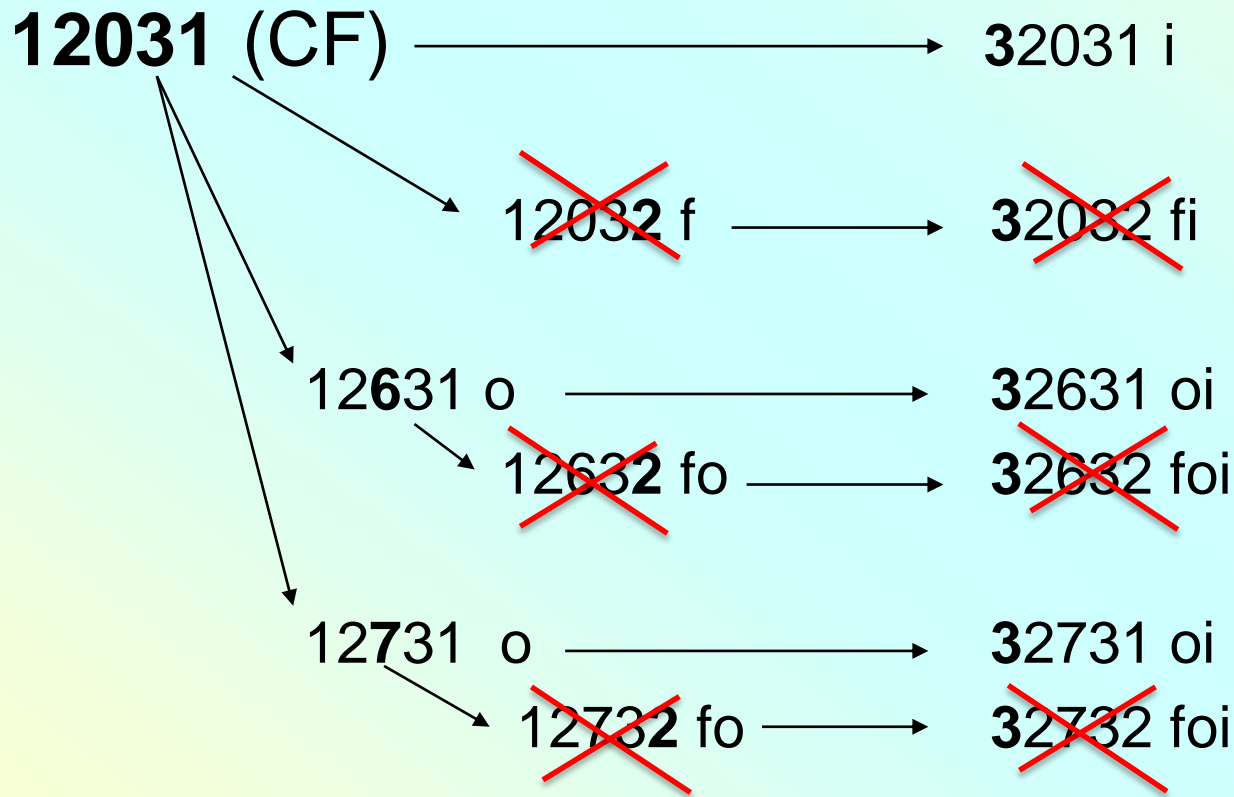
Tr: kiadás után azonnal (melegítés nélkül)

beadás: 1 órán belül megkezdni, s max 6 órán belül befejezni





Trombocita készítmények/citaferézis (CF)

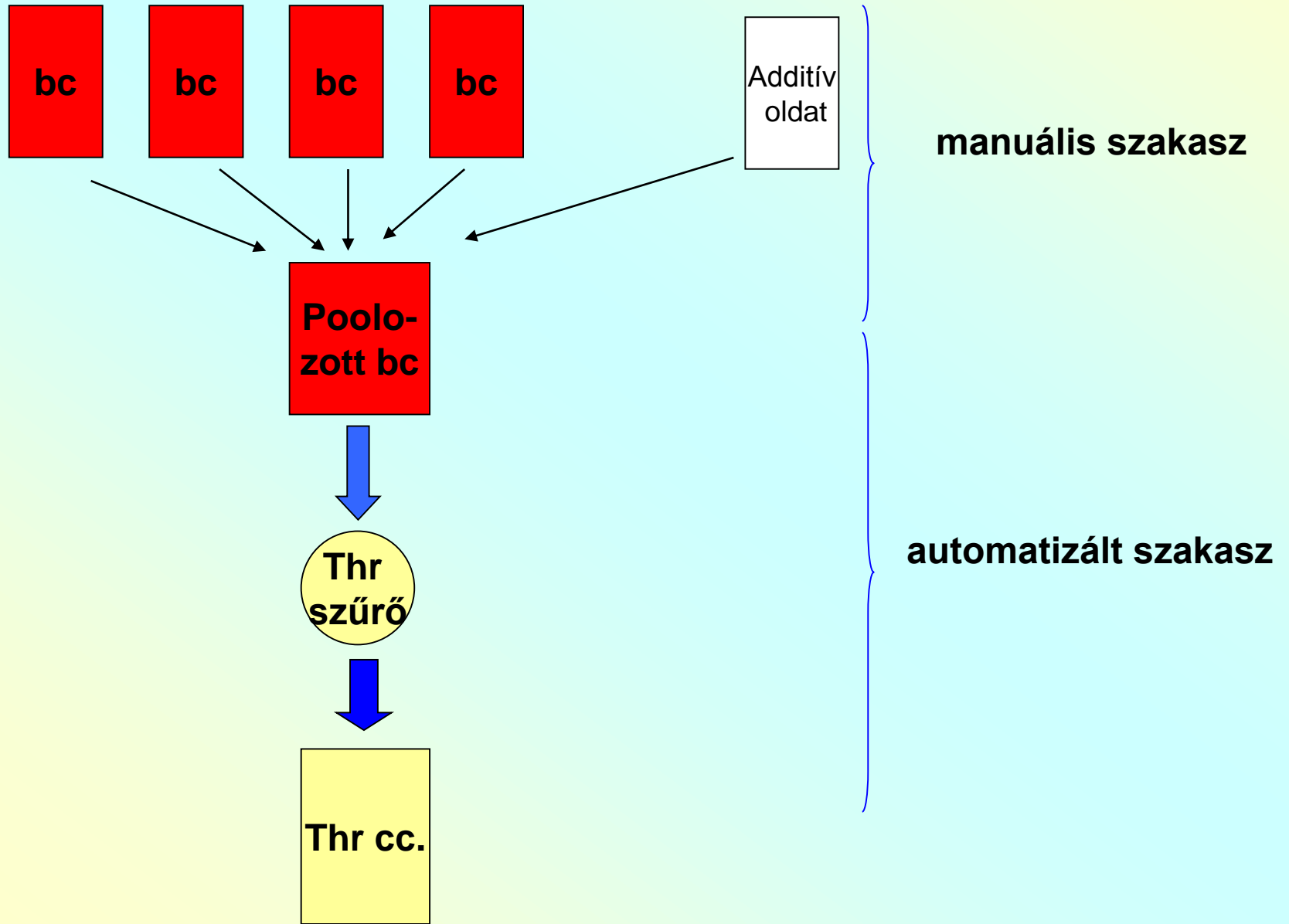


additív oldatban **12024** (20 E: osztható 2 x 10 E, sze. közegcserélhető, iradiálható)

Női donor: csak közegcserélve!!

o: osztott, i: irradiált

Automatizált thr (19404) előállítás (Tacsi)

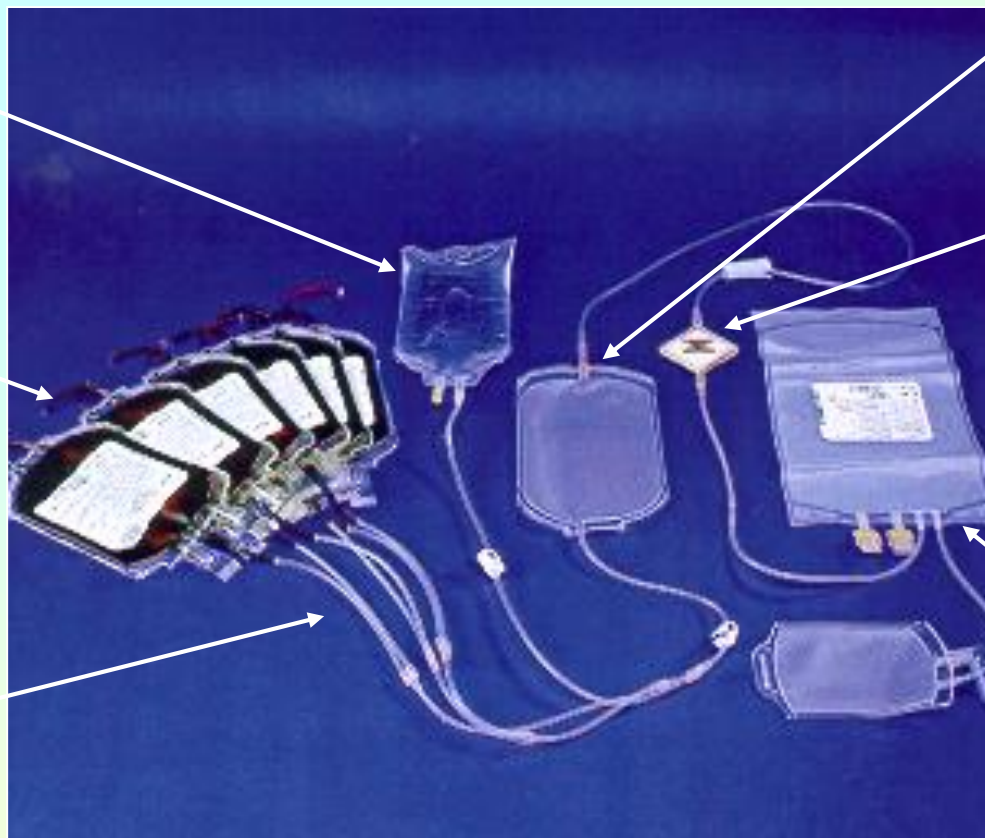


Poolozott bc-ból Intersol oldat használatával előállított trombocita készítmény

InterSol oldat
(Thr additív oldat)

Buffy coatok
thr-hez

Octopus
Poolozó szet



Pool zsák

Leukodeple-
táló filter

PL2410
(nem PVC)
Szűrt thr
tárolásához



Labilis vérkészítmények: Trombocita készítmények

túlélés: 2-8 nap (T ½ 7-11 nap)

Tárolás (csakis véradóban): (+ 4 °C: ma már nem ajánlott, 48 óra – jó vézéscsill., rövid túlélés)

+ 22 °C 5 nap (?!) **kivétel: közegcserélt/sós thr** (gyártástól 6 óra)
(7, 9-10 nap, de funkció???, ha a mikrobiol-i monitorozás megoldott)
betegágy mellett **(kiadás után): nem tárolható**

– **gyengébb, de megfelelő vézéscsill.,
jobb túlélés** (de az 5. napos="öreg" → CCl ↓, iv. T1/2 felére ↓, tr. igény ↑

csak véradó áll-on, higiénia! (fert. veszély! – bakt., gomba)

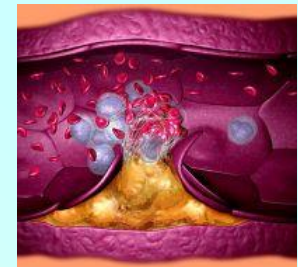
rázva – tromb. spontán aggr. kivédésére (ha pH > 7,2 – aggregálódik)
(rázás hiányában: pH ↓↓, laktát ↑↑)

rázó /agitátor/ gépek: horizontális
billegtető
forgós

gázátersztő-zsákban: glucose acs. gyors → tejsav + CO₂
(pH ↓: ha pH < 6,2 irreverz. tromb. károsodás) → CO₂ ki, O₂ be

plazmában tároláskor a citokin és C' aktiváció ↑ (exogén citokin → NHLTR)

Fagy-va: - 80, - 90 °C – Li.: 2 év, DMSO,
- 196 °C - Li.: évek, DMSO,
Li.: felov. után max. 24 óra,
visszanyerés max. 40 %,
biol. élettartam norm., tromb. reaktivitás ↓,
Dózis 2,5x





Trombocita tárolás kapcsán bekövetkező sérülések okai

Az első 100 ml TV-nek a thr-je tönkremegy: ezért kisebb a kinyerése!!!

hideg (a thr a hideget kevésbé szereti, mint a meleget → kinyerés évszaki hatás)

alakvesztés (hidegre, műanyag felületre):

MPV ↓, mikropartikulum ↓,

mikrotubulusok elvesztése

fiziol. vált: Kollagénre adott válasz elhúzódó

P-szelektin expresszió ↑

ATP felszabadulás ↑

biokém. vált: aktin-filamentumok ↓

membrán lipid ↓

I. f. receptorok ↓

műanyag felület

alvadásgátló hatására

Centrifugálás okozta sérülés

Trombin hatására aktiválódik

Mikrovezikuláció → komplement aktiváció → thr aktiváció

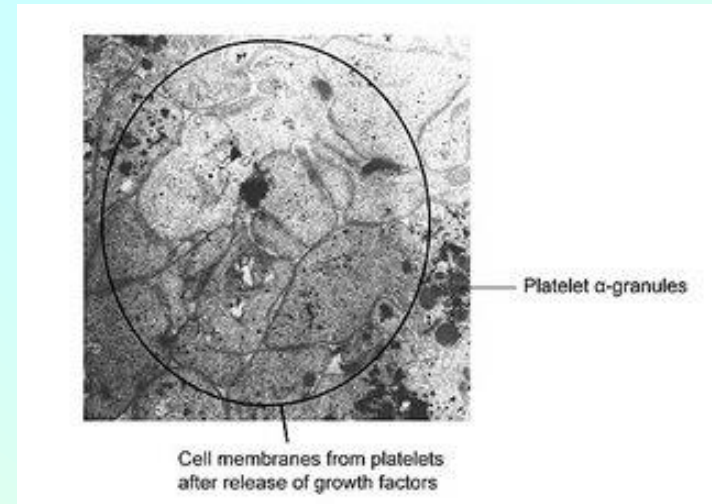
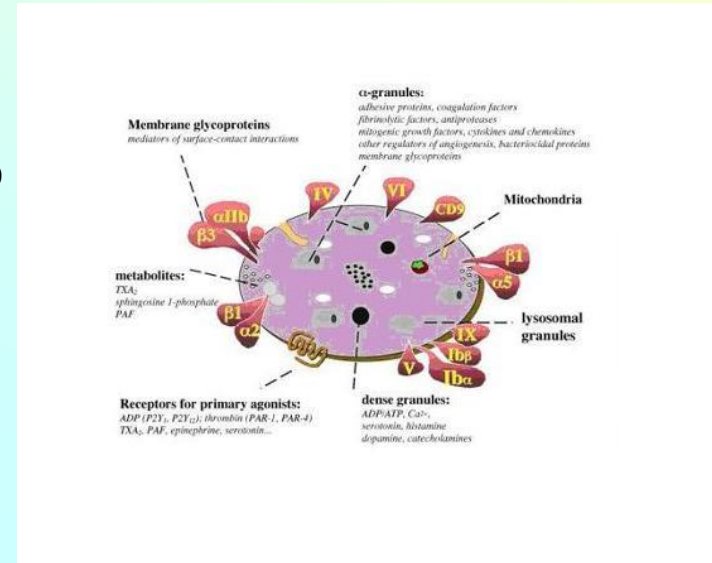
Kalcium kiáramlás

Plazmin, elasztán hatására GP Ib/IX degradálódik (↓)

GP IIb-IIIa aktiválódik (↓)

Kalpain hatására a citoszkeleton degradálódik

Hypoxia → tejsav képz → EC pH ↓



Trombocita tároló közeg

1. Composol (**Platetelet additive solution III**), **SSP**(PAS II), **SSP+**(PASIII)

Előnye: plazma feh. tart. ↓ (70 % PAS + 30 % plazma)

(**mh kevesebb**: all., NHLTR, ABO inkomp. ↓,
de vCJD kockázat nem)

2. saját plazma – afer thr (ex. citokin, C' → NHLTR),

Li: az eredeti

(12091 poolozás után: azonnal)

3. közegcserélt: **SSP+** (Li: marad)

ind: feh. érz.

előzetes tromb. tr. után **NHLTR ??**

NAIT (anyai tromb-t közegcserélve) **??**

IgA hiány → többször mosott tromb.

anafilaxia → többször mosott tromb.

I. mosott vvs

vcs. váltás (nem ABO = tromb.): plazmában szuszp afer.

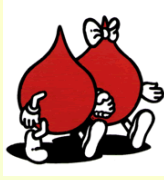
?PAS-ban szuszp-t thr + gyermek, 2 E é/v plazmában szuszp-t thr(2012.06.01
(felnőttnél: PAS-ban szuszp-t thr esetén vércsopváltás **közegcsere nélkül**

0: bárkinek, A: A-snak, AB-snek, B: B-snek, AB-snek 2012.06.01





Trombocita készítmények



A nemzetközi gyakorlatban a **thr-t additív oldatban** (70 % PAS + 30 % plazma) tárolják, e módon is megfelelően hatékony thr biztosítható a betegeknek, kevesebb plazma-tart. okozta **kevesebb mh** mellett (de Wildt-Eggen J. et al: Vox Sang. 84.4.256-264.2003., Ringwald J. et al: Transfus. Med. Rev. 20.2.158-164.2006. Cardigan R. et al.: Vox Sang. 94.103-112. 2008.)



Előnye:

plazma feh. tart. ↓

(mh: all., NHLTR, AB0 inkomp.↓, de vCJD kockázat nem)

van der Meer P.F.: Transfusion Clinique et Biologique 14. 522-525. 2007.:

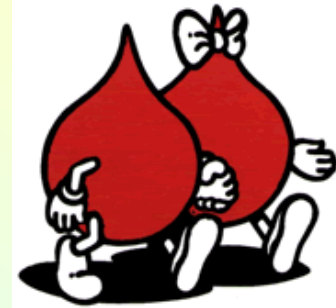
allergiás reakciók előfordulása:

plazmában tárolt thr: 12%

PAS2-ben tárolt thr: 5,3%



Trombocita additív oldatok



típusai:

PAS I

PAS II (T-Sol, **SSP**)

PAS III (Intersol), modifikált: **SSP+**, **Composol**

Összetétel és hatás: (MPV \uparrow , HSR \downarrow , ozm.érz. \uparrow (sérülékenyebb), pH \uparrow , thr túlélés \downarrow)

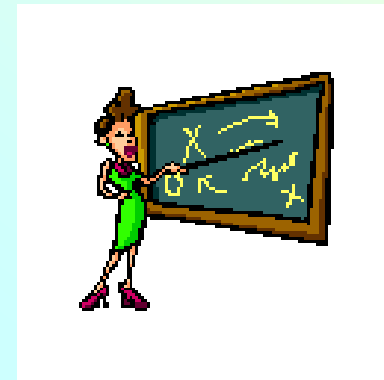
Citrát: alv. gátlás (min. 8 mmol/l), tejsav képz. \downarrow

Acetát: thr acs-hez, tejsav képz. \downarrow , pH-t stabilizálja

Foszfát: glikolizist és tejsav képz-t \uparrow -i, puffer szerep

Mg⁺/K⁺ (kedvezőbb): thr aktivációt \downarrow -i (CD62P expressziót gátolja), annexinA 5 kötés \downarrow , tejsav képz. \downarrow , thr morfológiai vált-t fékezi

Na-klorid



SSP (Na-citrát, Na-acetát, Na-klorid, pH: 7,2)

Composol (PAS III): Na, K, Mg, Cl, citrát, acetát, glukonát
pH: 7,0-7,4

(veseelégtelenségben **metabolikus alkalózist okozhat**)
in vivo **jó haemostaticus aktivitás**



Zhang J.G. et al.: Vox Sang. 94.4.299-305. 2008.:

PAS-thr esetén az **MPV \uparrow , pH: 7,24**

HSR enyhén \downarrow (ozm. érzékenység \uparrow)

CD62 expressió, P-selectin \uparrow \rightarrow thr aktiv. \uparrow



Trombocita transzfúzió



ABO, (Rh D) kompatibilisen adandó:

okai: tromb-án rajta az ABO ag-ek

/ha saját plazmában szuszpendált: ABO-nak megfelelő at/

vvs szennyezettség miatt Rh D is fontos

Eltérés az ABO azonosságtól: PAS-ban szuszp. thr + felnőtt: közegcsere nélkül(2012.06.01.

?? PAS thr+gyermek é/v plazmában szuszp-t: ABO kompat. közegcserélve

Eltérés az Rh D azonosságtól:

(1 ml a-D IgG 25 E thr-re, 1 E thr-ben ~ 0,5 ml vvs, Mo: 10 ml vvs-re 300 µg a-D IgG)

Rh D neg. rec-nek (szülőképes korú nő) Rh D poz. tromb. adása után 72 órával im.

anti-D IgG inj. adandó im.

Anti-D IgG inj. dózisa: < 10 E → 250 µg

> 10 E → 500 µg

férfi v. gesztációs koron túli nő: Rh-t nem kell figyelembe venni

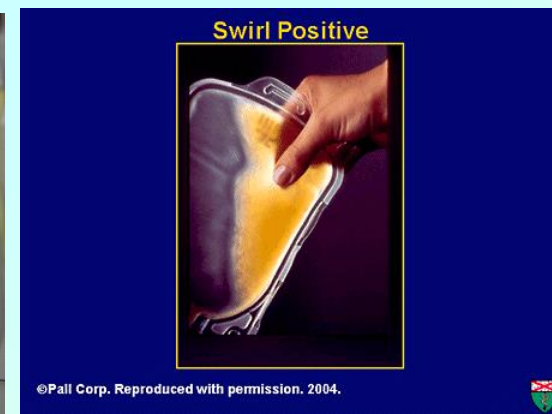
Beadás előtt: ABO, Rh, adategyeztetés
makroszkópos ell. (swirling)
biológiai próba

tromb. szám

random tromb: $0,4 - 0,8 \times 10^{11}/E$,

afer.: $2 - 5 \times 10^{11}/kész.$

Patogén inakt: Psoralen/mb + UVB
riboflavin + UVB (Mirasol)



Sejtszennyezettség a tromb. konc-ban:



A/ bc módszer esetén:

vvs: $0,5 - 30 \times 10^7/E$ (Rh D szerepe)

fvs: $0,5 - 15 \times 10^7/E$

B/ aferézis módszer esetén:

vvs: max. $5 \times 10^9/kész.$

fvs: standard: $< 5 \times 10^8/kész.$

3. gen. afer. (=szűrt min.): $< 1-(5) \times 10^6/kész.$

Fvs eltávolítása:

A/ leukodepletáló szűrő (laboratóriumi vagy betegágy melletti tromb. leukodepletáló szűrő alkalmazandó)

fvs $< 1 \times 10^6/E$

Ind: I. szűrt (leukodepletált) készítmények ind-i

NHLTR

primer HLA-alloimm.

CMV átvitel megelőzése

Li.: + 22 °C – (SCD-vel eredeti li. de csak a vérellátóban, osztályon 6 óra!,
korai szűrés → exogén citokin képz. megelőzése, NHLTR kivédése)

B/ 3. gen. aferézis géppel nyert tromb. cc. SZŰRT MINŐSÉGŰ

Trombocita transzfúzió

Donor: random (válogatatlan) - eleinte

választott (trombocitaferézis!, hiányában: nem keresett, szűrt poolos thr)

abs. ind: HLA imm. (HLA-at)

tromb. spec. ag. imm. (tromb. spec. at)

tromb. refrakter állapot

csv. trpl. (már az első tromb. cc.)

Immunizáltak keresett afer-t, ha nincs: random szűrt poolozottat

Thr ea kivizsg ind:

Ismételt NHLTR

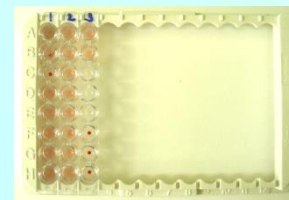
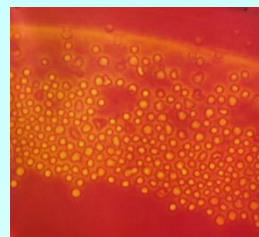
Két egymást követő thr CCI elmaradás

Várhatóan tartós thr szubsztitúció (ha imm-s anamn pozitív)

PTP

Neonat. thr-penia (NAIT)

Gysz indukálta thr-penia





Trombocita készítmények indikációja



Abszolút ind:

vérzés, vagy veszélye (GI, urogen., KIR)

+ amegakaryocytás **thrombocytopenia** (csv károsodás, citosztat., <50 G/l)
vagy súlyos **thrombocytopathia** (műtéti előkezelés, utókezelés)
vagy dilúciós thrombocytopenia

thr < 50.000/ μ l → mikroszkópos ellenőrzés! (manuális, hideg at?)

Preventív ind: < (5)-10-(20) x 10⁹/l (többször, kevesebbet?)

< **5-10.000**/ μ l „**tünetmentes**” beteg (nem lázas) + **IC vérzés veszélye**

< 10.000/ μ l ITP, splenectomia

< 10-20.000/ μ l láz, sepsis, kemoth okozta csv elégtelenség, extrém anémia, leukocitózis, acut DIC, thr csökkenés fokozódó, aplasia felé tart, szemfenéki bevérzés, scopiák

< **50.000**/ μ l **seb beavatkozás**, invazív beavatkozás (biopsia, foghúzás, lumbal punctio, epidural. anaesth., centralis véna szúrás, masszív tr., GI polipectomia, stb), katéter ki, be

< **80.000**/ μ l hypersplenia, császármetszés, **epidurális érzéstelenítés**

< 100.000/ μ l nagy vérzésveszéllyel járó műtét (KIR, szem, májpunctio), politraumatizált

< **100.000**/ μ l **tonsillectomia** (norm thr szám legyen, thrpenia: < 100000 / μ l)

(< = legalább annyi legyen a thr szám)

thr-pathia (NSAID kerülése!)



Trombocita készítmények



tartós tromb-pótlásra szoruló betegnél **profilaktikusan csak 10.000 / μ l (10 G/l)**
thr szám alatt

→ tromb. refrakter állapotot válthat ki!

Kontraindikáció:

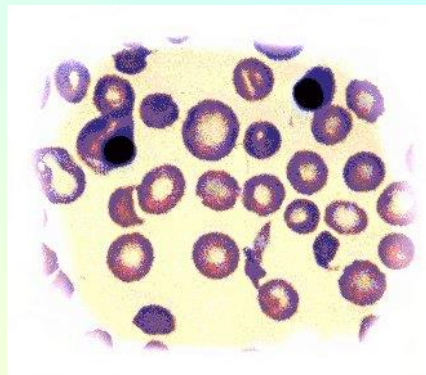
thr. ref. + nincs vérzés

általában nem jav: konzumpciós trombopénia (ITP, TTP, HIT, PTP, HUS, sepsis, DIC) gysz indukálta, vérzés nélküli thr-penia.

bypass op. utáni, vérzés nélküli thr-penia, szek. diszfunkció

autoimmun-at: a tr-t thr-t is elpusztítja

kivétel: életveszély!



Thr transfúzió

BCSH ajánlás 2016.12.23.



Restrictiós elv

Nem jav: consumptiós thr-penia, működési zavar

Glanzmann thrombasthenia ha nem hat a therapia

DIC profilaxis nem jav

TTP kontraindikált, súlyos vérzés esetén egyéni therapia (nem afer-t!)

ITP, PTP, HIT egyéni

	thr célérték
Reverz. csv elégt/kemoth	$10 \times 10^9/l$
Sepsis, antibiot. th	egyéni
Centrális vénás kanül	$20 \times 10^9/l$
Lumb. punct.	$40 \times 10^9/l$
Máj biopsia	$50 \times 10^9/l$
Seb op.	$50 \times 10^9/l$
Epidurális érzéstelenítés	$80 \times 10^9/l$
Idegseb, szem op	$100 \times 10^9/l$
Politrauma, agy, szem sérülés, spontán IC vérzés	$100 \times 10^9/l$
Súlyos vérzés	$50 \times 10^9/l$
Kp súlyos vérzés	$30 \times 10^9/l$

Immunizálnak keresett aferezisből származót, ha nincs: akkor random poolozottat



Trombocita készítmények dózisa



osztottnál: 10-20 ml/kg 10-20 ml/kg/óra

Aferézises: $0,5 \times 10^{11}$ tromb./ tskg (0,5-1 kész/felnőtt)
(felnőtt dózis: 3×10^{11} thr = 1 db 4 E-es thr cc-nek felel meg)

Random: 4E pool/70 kg

1,5-2x D: ha a tromb. pusztulás \uparrow (sepsis, DIC),
splenomegalia

2,5x D: fagyasztott kész.

(kívánt thr szám – jelenlegi thr szám) x BV

$$\text{min. D} = \frac{\text{(kívánt thr szám – jelenlegi thr szám) x BV}}{\text{RF}}$$

BV (beteg térvolumen) = testfelület m^2 x 2,5

RF (lép korrekciós faktor) = 0,67

Trombocita transzfúzió gyakorisága

Pandey S. et al: Transfusion S 52. 65S-79S. 2012.

Mc Cullough J: Transfusion Medicine 3th edition 238-304. 2012.:

Többször kevesebbet

(beavatkozás előtt 1-2 órával)

Vérzéskockázat, gyakoriság nem különbözik:

thr szám 5.000-10.000 – 80.000/ μ l között

Endothel integritás megőrzéséhez 7000/ μ l thr elegendő



TV \rightarrow bc \rightarrow 1 E thr: $0,7 \times 10^{11}/l$

thr \uparrow felnőttben: 5-10.000 / μ l \rightarrow 4x \rightarrow 20-40.000 / μ l

CF: $4 \times 10^{11}/l \rightarrow$ thr $\uparrow \rightarrow$ 40.000 / μ l

Trombocita transzfúzió

Hatékonyság ell.:

Th-ás tromb. dózisa: tromb. szám 30-60 G/l-rel ↑
klin-ai tü-k (vérzés ↓ v. megszűnik)



CCI (korrigált inkrement)

Poolozott kész.:

$$\text{CCI} = \frac{(\text{tr. u. thr szám G/l} - \text{tr. e. thr szám G/l}) \times \text{testfel. m}^2}{\text{beadott E-k száma}}$$

norm: 1 órás CCI > 5 G/l

aferézis kész.:

$$\text{CCI} = \frac{(\text{tr. u. thr szám G/l} - \text{tr. e. thr szám G/l}) \times \text{testfel. m}^2}{\text{kész. thr száma (x } 10^{11}\text{)}}$$

norm: 1 órás CCI > 7,5 G/l

24 órás CCI > 4,5 G/l

Százalékos visszanyerés (percent platelet recovery=PPR)

$$\text{PPR} = 100 \times \frac{(\text{tr. u. thr szám G/l} - \text{tr. e. thr szám G/l}) \times \text{vérvolumen (l)}}{\text{beadott E-k száma} \times 10^{11}} \quad \%$$

1 órás > 20 %, 16-24 órás > 10 %

pH szerepe a trombocita készítmények esetén

pH kontroll guideline:

Eu: 4-10 E/hó/típus

FDA: 4 E/hó/típus

Elvárt: 6,4-7,4

Indikátora: a thr minőségének
bakteriális fertőzésre

pH eltérést okoz:

tárolási hő eltérés

zsák gázáteresztőképesség változás

rázás hiánya

bakteriális fertőzés

Dumont LJ. Et al: Transfusion 43.143-150.2003.





Trombocita készítmény okozta mellékhatások



Fertőzés átvitel

(vírus: HIV, HCV, HBV – ablakperiódus,

fvs-asszociált: EBV, CMV /szűrt kész. kivédi/, HTLV-I/II. ,

bakt. 1 : 2-5000 (+ 22°C-os tárolás!) , **sepsis:** 1:20.000, **fatális:** 1:60.000)

bakt poz: 35/43.230 (**0,08%**) friss thr, **lejáratos thr:** 18/8.282 (**0,22%**)

elterelő zsákok, St. epidermidis, aureus, Str., Salmonella, Bacillus cereus

Imm. (HLA-I. → sec. imm., tromb. spec. ag., - PTP, ABO), → tromb. refrakter állapot

TRALI ↔ PAS (donor HLA/gr. at. rec. fvs ag. ellen, biol. aktív lipidek, gyull. citokinek, donorok közötti inkomp., ill. rec at donor fvs ag ellen I. 4760-nál)

tr. után 1-6 órán belül súlyos hypoxia, cyanosis, RR ↓, tachycardia, láz, kétoldali tüdőelvált, nem cardiogen tüdő oedema (Diff.dg: keringés túlterhelés, szívelégt.)

női donor thr-je csak additív oldatban (plazmája 18600!)

Williamson et al.: Transfusion 47. 1455-1467. 2007.

JELENTENDŐ

Rtg: ARDS-szerű



NHLTR okai: A/ fvs, tromb. at.

B/ tároláskor C' ↑,

exogén citokinek - korai fvs-mentesítéssel kivédhető

C/ Endogén citokinek

Ism-t előford. → tromb. szerol. (HLA, tromb. at. keresés), ha poz. → választott, afer., szűrt/szűrt min-ű tromb. (sz. e. közegcserélve)



Allergia, anafilaxia (pl. feh. ag. elleni imm., IgA hiány) → th: k.cserélt tromb.



Trombocita készítmény okozta mellékhatások



TA-GVHD

(megelőzés: irrad. - γ sug., 30-50 Gy, Li: azonnal

ind: congen. v. szerzett ID

csvtrpl. váró/átesett

nagy dózisú kemoth.

iu. tr.

koraszül.

HLA-kompat. kész.

vérokon: imm.kompetensben is, ha a donor, rec. egyik HLA haplotípusa homozigóta v. a kész. HLA kompat.

vérokon, leendő csv/össejt-donor kerülése)

Szűrés \neq irrad.! (egymás kiegészítői és nem helyettesítői)

PTP: leggyakoribb oka HPA-1a at.

tromb. (vagy más, de thr-t is tart-ó vérkész., így FFP is kiválthatja a szennyező thr-k miatt !) tr-ja után 1 héttel a tü-k,

saját tromb. is pusztul (a sajáttal keresztreakáló at. miatt)

Tromb. pótlás jövője: human tromb. membrán preparátum
thrombopoietin

Tromb pótlás alternatívája

A. thrombopoietin (TPO): (Szeged, 1958 . Acta Haematol.,20:350-355.

Kelemen E., Rák K., Tanos B.,
Cserhádi I., Krizsa F., Vezendi K.)

hatása: tromb. szám, méret, vastagság ↑,
megakariocita colonia stimulálás (diff., prolif.) + potenciálás
(érlelés)

a/ rHu-TPO (rec-kötő és karboxiterm. domain is rajta)

b/ PEG-rHuMGDF (megakariocita növ. f.): csak rec. kötő (aktív)
domainje van, PEG-gel konjugált, stabilizált

Mh: trombocitózis
TPO-at

c/ IL-11: megakariocita proliferációt és érést serkenti

B. human tromb. membrán preparátum (thr adhéziót serkenti)





Trombocita refrakter állapotok

Def: megfelelő menny-ű, jó min-ű, két egymást követő tromb. tr. után nincs tromb. szám
↑(CCI 1 órás), vérzési idő ↓ v. klin-ai vált. (gyakoribb poolozott thr után,
ritkább aferézises trh tr után)

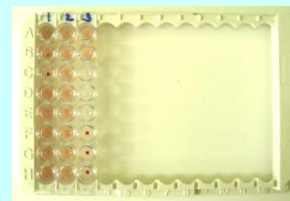
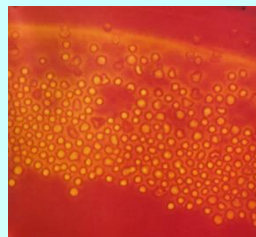
CCI elmaradásának okai:

Nem imm-i:

láz, fert. (malária is), sepsis, splenomegalia, gysz (acetil-szalicilsav)
antibiotikum (amfotericin B, vancomycin, ciprofloxacin, sumetrolim, Bactrim)
masszív vérzés, DIC, AI bet: SLE, ITP
heparin hatás

Imm-i:

HLA-at (> 90%)
tromb. spec. at. (< 10 %)
ABO maior inkompat.
egyéb at (auto, gysz okozta)



Immun eredetű tromb. refrakter állapot esetén a teendő:

választott (vvs, fvs-HLA-I. oszt., tromb. vonalon, a teszt: Immucor Capture P),
szűrt/szűrt minőségű HLA-kompat. egyedi **afer.** tromb. kész.
(hiányában: nem keresett, szűrt poolozott thr alkalmazható)
(sz. e. HLA-identikus tromb., bár sokszor a HLA-kompat. jobb)

**Megelőzése: preventív tromb. pótlás kerülése, első transzfúziót (vvs, thr, FFP-t is)
is szűrt minőségű készítménnyel!**

Fehérvérsejt készítmények



Labilis vérkészítmények – **fehérvérsejt koncentrátum**

aferezisből (steroid /mh-ai!/ v. G-CSF, /Neupogént ne →mh: lépruptura!/) **CMV-szeronegatív donortól** - tilos leukodepletálni),

AB0, RhD azonos vagy kompat., sze. HLA kompat

csak egyedi esetben, előzetes hemat-i konzultáció után, írásban

sok mh!

TA-GVHD kivédésre **besugarazandó**



(POOLOZOTT ELŐÁLLÍTÁS FOG ELŐTÉRBE KERÜLNI? GIN study: Massey E, Transfus Med. 2012)

Ind.:

potenciálisan reverzibilis, GCSF-re nem reagáló neutropenia, ahol a

granulocyták száma: <0,5 G/l; antibiotikum-, illetve antimycoticum

kezelésre **48 órája** nem javuló **szepszis** (Gr neg, poz, gomba)

GCSF-re nem reagáló neutropenia, hatástalan IVIG;

a granulocytafunkció súlyos zavara.

D: 1-2 x 10¹⁰/testfelület m² **3-4 napig**

lassan: 10¹⁰/óra, szigorú **observatioval** (beadás 6 órán belül!!)

Tárolás: 20-24 °C, mozgatás nélkül,

max. 24 órán belül tr-andó





Fehérvérsejt készítmények



Mellékhatásai:

1. **Korai** tr. reakció: láz, hidegrázás (NHLTR)

ARDS (rec. at. donor fvs ag. ellen, vazoaktív anyagok, C' akt.)

allergia

sec. imm.



2. **Késői** tr. reakció: vírus átvitel (CMV, EBV, HIV, hep. v-k)

imm.: HLA, ABO, leuk. ag.

tromb. refrakter állapot, PTP

TA-GVHD (megelőzése: irrad. → T-ly mitóziskép. ↓)





Leukopenia th-ja

A SORREND FONTOS !

1. dekontamináció (bőr, nyh, kórterem, élelmiszer)
2. G-CSF (Neupogen, Granulocyte)
3. antibiot. + antimikot.
4. HD-IVIG
5. supportiv th: gépi gr-ferézis

Plazma készítmények

TV

Plazma

< 6-24 óra

FFP → terápia
(V.VIII.)
továbbfeldolg.

Alv-i f. cc.:

VIII.



IX.



II. VII. X.



I.

Ig



Alb.



buffy coat

trombocita cc.
(szűrt, közegcserélt)

~~ivv cc.~~



bc Ø R **vvs** cc.

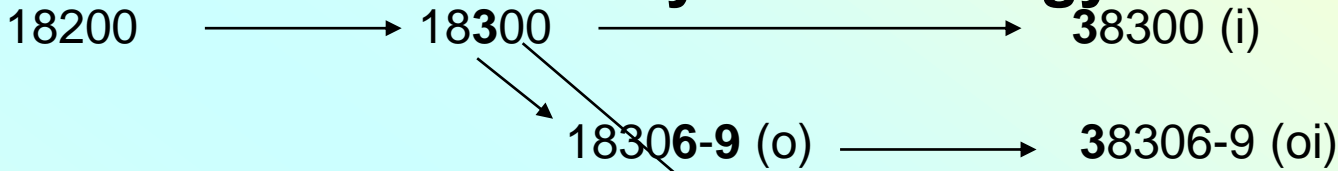
mosott vvs cc.

szűrt/mosott vvs cc.

fagyasztott/olvasztott/
mosott vvs cc.



Labilis vérkészítmények: Friss fagyasztott plazma



Előállítás: teljes vérből vagy plazmaferézissel

6-24 órán belül

gyorsfagyasztással

Inline r-ből: fvs-mentesített FFP (18300)

Gyermek-ellátáshoz, vércseréhez: 18305 (irreg. at. vizsg.), 38305

Sejtszegényített: kétszer centrifugált – hatásosabb, olcsóbb fvs ↓ !

(AB Rh D neg, Kell neg, ff) (18300) + sze. irr-t

+ sze. **osztott** (max. 3 recipiens!) + irr-t

Egyedi, aferezises

Terápiás: csak férfi donor (nő: TRALI kockázat)
ea-s, poz. tr. anamn, nő: csak ipari plazma lehet

Térfogata: 180 - 290 ml (**véralvadásgátlóval együtt**)

Tárolás: < -25 °C → **Li: 2 év** (2009. febr-tól)

ABO kompatibilisen adandó

Liu F. et al: Transfus. Clin. Biol. 2009.16.400-403.:

1800 ml afer. FFP után 15 napra a-D → jav-t lenne:

szülőképeskorú nőnél D figyelembe vétele



Friss Fagyasztott Plazma



FFP alkotórészei

1. Alvadási faktorok:

labilis (V., VII., VIII., vW.F., faktor aktivitás $\geq 70\%$), +
+ stabil (I., II., IX., X., XI., XIII.)

2. véralvadás inhibitorai (fibrinolitikus enzimek, AT-III., PC, PS stb.)

3. fehérjék (50-60 g/l) albumin, globulinok, antitestek, transzport proteinek:
coeruloplasmin, transferrin, haptoglobin, D-vit. kötő protein stb.

4. immunglobulin

5. komplement rendszer komponensei (C1-észteráz inhibitor)

6. citrát (CPD)

+szennyező sejtek (fvs $< 0,1 \times 10^9/l$,
vvs $< 6 \times 10^9/l$,
tromb. $< 25 \times 10^9/l$)

7. kininogén

8. fibronectin

9. proteáz inhibitorok

10. lipoprotein

Alvadási faktor koncentrátumok, immunglobulinok, albumin alapanyaga

Friss fagyasztott plazma



D: 10-15-20-30 ml/tskg 12-24 óránként (alvadási értékek, faktorszint ismeretében)
nincs pontos adagolás - **empirikus**
pontos alvadási faktor tartalma nem ismert (nagy térf. - kis hatóanyag tart.)
1-2 E nem tartalmaz elég hatóanyagot, de a készítménnyel járó veszélyeknek
kiteszi a beteget
15 ml/kg (70 kg-snak 4 E-t)

Osztott (TCH-19): 10-20 ml/kg 10-20 ml/kg/óra
~ 50 ml (P4159)
Li: < -25 °C → Li: 2 év



Felolvasztása: 15-20 perc alatt + 37 °C-os vízfürdőben vagy elektromos vérkészítmény
melegítőben

Beadás előtt zsák épségét, a készítményt ellenőrizni kell (makrosz-kópos ell.), a
biológiai próba után azonnal transfundálandó, visszafagyasztani tilos,
gyógyszer hozzáadása tilos!

Beadás: olvasztás után haladéktalanul (labilis alv-i f-ok hamar inaktiválódnak)

Beadási sebesség: 5-10 ml/perc vagy a beteg toleranciája szerint

Friss fagyasztott plazma



Plazmakészítmények (FFP) minőségi mutatói:

VIII.F.C (> 0,7 NE/ml)

sejtszennyezettség (fvs - imm., vírus, vvs - imm., thr - imm., alvadás aktiválás)

Nem vírusmentesített készítmény!

Nagymértékben csökkenti a fertőzés átvitelének a veszélyét

az önkéntes és térítésmentes véradás ,
a donorok orvosi vizsgálata (önkizáró nyilatkozat),
a levett vérek szűrővizsgálata (HBV, HCV, HIV, lues),



de kockázatát minden nem vírusmentesítési eljárással készült vérkészítmény (FFP esetén is!) terápiás felhasználásakor mérlegelni kell (**indikációk számának csökkentése!**).

Mo.: nincs FFP karantén!

Eu : mb-UVA, psoralen (S59)-UVA-val kezelt FFP - Solvens/Detergens májtrpl-nak?!

univ. inakt: FFP + S/D - Norvégia, Svédország,

Octaplas S/D plazma (PS, plazmininhibitor kevésbé ↓ → nincs trombózis ↑)

USA: S/D (burkos vírusokra /HIV,HCV,HBV/ hat) kezelt FFP

Gyári plazmakészítmény vírusinaktiválási módszerei:

fizikai (pl. hő - nem burkos vírusokra /HAV, parvov./ hat)

+

kémiai (pl. S/D - burkos vírusokra /I. előbb/ hat)

FFP indikációi 1.



Csak laboratóriumi alvadási vizsgálatok: PI, APTI, TI, faktoraktivitás, AT-III. szint ismeretében adjuk! TEG, ROTEM- **viszkoelasztikus tesztek**

PI, APTI ↑ esetén: FFP profilaxis helyett a kórok tisztázandó!

Izolált alvadási **faktorhiány**: klinikai tünetekkel járó szerzett vagy veleszületett V-ös ill. XI-es faktor hiányos beteg, vagy más szerzett vérzékenységben szenvedő beteg (II., VII., vW., VIII, IX., X., XII.), ha alvadási faktor koncentrátum nem áll rendelkezésre - **vérzés, műtét** esetén

D: 15-20 ml/tskg/24 óra

(F.V. hiányban: 20 ml/tskg/12 óra,

F.XI. hiányban: 10 ml/tskg/24 óra)

DE KONTRAINDIKÁLT A HEMOFILIA KATASZTERBEN szereplő, veleszületett vérzékenységben szenvedő (pl. hemofilia A, B, vWillebrand-betegség, egyéb izolált faktorhiány) esetén

komplex véralvadási zavar + vérzés

Hemodilúciós alvadási faktor csökkenés: *masszív tr: korai FFP a vvs-sel egyidőben*
thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

plazmacsere: FFP-vel

haemolyticus uraemiás syndroma (HUS)

K-vitamin hiány + aktív vérzés

3-5 E FFP + K-vitamin (**helyette: Prothromplex Total, Beriplex**)
(parent. K-vit. csak órák múlva hat)

Syncumar hatás azonnali gátlása (vérzés vagy sürgős op. esetén)

3 E FFP - faktor konc. (Prothromplex Total, Beriplex) hiányában



FFP indikációi 2.



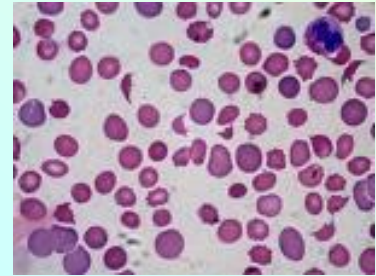
AT-III. hiánya (műtét vagy heparin igény esetén)
(helyette: **AT-III. koncentrátum**)

PC, PS súlyos hiánya (szerzett, veleszületett)

C1-észteráz inhibitor hiánya: örökletes angioneuroticus oedema (HAE) esetén (néha lymphoproliferatív betegségben is)
2 E FFP 1-4 napig elegendő hatású
az FFP komplement tartalma miatt kezdetben átmeneti romlás!
helyette: **C1 Inactivator** (Behring)

DIC

kiváltó ok megszüntetése,
thrombosis: Na-heparin iv. 2500 E, inf. 500-1000 E/óra
substitutio: FFP, krioprecipitátum,
tromb. konc.,
ha vérzik - vvs konc.
AT-III. konc.,
ha fibrinolysis ↑↑ - antifibrinolyticum



plazmacsere

1,5 x volumenű plazmacsere:

50-70 %-os alvadási faktor csökkenést és fehérje csökkenést okoz, de ha a plazmacsere előtt a haemostasis rendszer normális, nem lesz vérzés (minden alv. f. a plazmacsere után 12-24 óra múlva normalizálódik /kivéve I.f./)

2x volumenű plazmacsere:

15 ml/kg FFP + I.f. pótlására krioprecipitátum

korszerűbb: 5 %-os HA + IVIG + gyári alv. f. konc.

antifoszfolipid antitest jelenléte



Az FFP kontraindikációi

a hemofilia kataszterben szereplő, veleszületett vérzékenységben szenvedő (pl. hemofilia A, B, vWillebrand-betegség, egyéb izolált faktorhiány) esetén

plazmafehérje-allergia

cardialis decompensatio, pulmonalis oedema, keringés túlterhelés kockázata

bizonyított IgA hiány

K-vitaminnal korigálható, jelentősebb vérzéssel nem járó coagulopathia

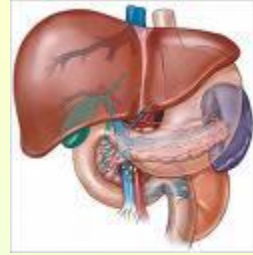
volumenpótlás

immunglobulin-terápia helyett

fehérjepótlásként



Májbetegek vérzékenységének okai



Alvadási fiziológiás tartalékuk kisebb

faktorszint \downarrow (főleg F.VII., PC),

PI \uparrow > PTI \uparrow

csak FFP-vel nem kezelhető, az FFP a PI-t csak rövid időre

normalizálja: F.VII. T1/2: 5-6 óra

vérzéskor Diff.dg: faktor hiány ?, helyi érruptura ?

májbiopsia nem igényel profilaktikus FFP adást

(a kóros PT/PI nem egyenlő a vérzéssel)

trombocita szám \downarrow

fibrinolysis inhibitorai \downarrow

fibrinolysis \uparrow \Rightarrow primer ill. szekunder DIC

K-vitamin kezelés hatástalan



Vérző májbeteg esetén az alvadás segítésének módjai:

DDAVP: endotheliumból F.VIII-at mobilizál, trombocita működést is fokozza

Krioprecipitátum: I. faktor szerepe (vW.F-., VIII.F-., XIII.F-, fibronectint is tartalmaz)

FFP csak vérzés, invazív beavatkozás esetén

Gyári alvadási készítmény (Prothromplex Total, Beriplex)



FFP okozta szövődmények



Fertőzésátvitel (vírus/HBV,HCV,HEV,CMV/, baktérium, protozoon)

Immunizáció (sejtszennyezettség - fvs, vvs, tromb.)

Hypervolaemia (különösen cardio-vascularis betegségben)

Citrát intoxikáció (rövid idő alatt nagy mennyiségű FFP beadása, tü: kalcium csökkenéséből eredő neuromuscularis tünetek)

pH csökkenés - sok és gyors FFP adáskor

TRALI (oka: donor eredetű granulocytá antitestek, 10-20 ml!, tü < 2^h, női donor: 18600, Ø CF)
Williamson et al.: Transfusion 47. 1455-1467. 2007.

RDS: a recipiens antitestjei az FFP-ben levő donor fvs-ekkel kapcsolódva, azokat elpusztítják, sequestrált termékeik lázas reakciót, a tüdő légzőfelület csökkenését eredményezik



Allergia: (bőrviszketés, urticaria, hőemelkedés, láz)

donor - recipiens közötti fehérje inkompatibilitás

recipiens valamilyen fehérje vagy gyógyszer iránt érzékeny, és a donor plazmájában megtalálható

donor IgA fehérje + recipiens anti-IgA

Anaphylaxia

Alvadási faktorok elleni inhibitor kialakulás kockázata nő

Pyrogen reakció (endotoxinok, citokinek hatására)

Ddg: imm. reakció

Recipiens autoimmun betegsége aktiválódhat az FFP-vel bevitt komplement hatására
heparin neutralizáció





GYÁRI PLAZMAKÉSZÍTMÉNYEK (VÍRUSNEUTRALIZÁLT, biztonságos készítmények)

A. alvadási faktorok:

F.VIII. - Humaclo/ Kedrion (Humafaktor 8) /magyar/

F.VIII. + nagy ms-ú vWF - Haemate P /Centeon/

F.IX. - Aimafix / Kedrion (Humafaktor 9) /magyar/

F.II., VII., (IX.), X. - Prothromplex Total/STIM /IMMUNO/, Beriplex

F.II., (IX.), X. - Prothromplex TIM /IMMUNO/

F.I. - Haemocomplettan /Centeon/

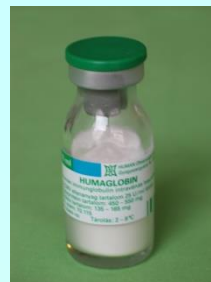
(Novoseven (r-VII.F, Novothirteen (r-XIII))-rekombináns, nem plazma eredetű)

Fibrogammin (F.XIII.),



B. immunglobulinok:

IgG - Humaglobin /magyar/



C. albumin

Human albumin /magyar/

5 % -os (100, 250, 500 ml)

20 % - os (50, 100 ml)



D. egyéb:

AT-III. koncentrátum /IMMUNO/

C1-észteráz inhibitor - C1 Inactivator, HS /Behring/

DDAVP (Minirin, **Octostim**)

VIII. F-t mobilizál az endotheliumból (de csak, ha van VIII. F. képzés)

Fibrinragasztó

Fibrinragasztó a Cryoseal® FS System készülékkel előállítva



450 ml (1-2 E) AB-s, human plazmából krioprecipitátum előállításának megfelelő (fagy / olv/ ülepités / szeparálás)

16 ml (cc-t **I.f. + XIII. f. + VIII.f. + vW. f., fibronectin**, párhuzamosan trombin + Ca, párhuzamos fecskendőpárok)

Átlag: 20 % fibrinogén, 4 % XIII. f., 36 % fibronectin

A trombingyártó készülék a II. f-t Ca jelenlétében trombinná alakítja (10 ml plazma felhasználásával)

Gyártási idő: 60-80 perc

Tárolás: < -30 °C 1 év, felhasználás előtt: 34-37 °C-on felolvasztani, speciális applikátorokkal

Hatás: az alvadási kaszkád utolsó szakaszát „utánozza”:

trombin, fibronectin + Ca → I. f. → fibrin, stabil koagulum

(nagyobb I. f. tart. → termék mech-i ereje nő, magasabb trombin → nagyobb polimerizációs seb.)

Előnye: gyors véralvadás

gyorsult sebgyógyulás, angiogenesis elősegítés

vérveszteség ↓ → kevesebb a vvs tr. igény

bakteriális fertőzések elleni védelem

patogén átviteli kockázat ↓

állati eredetű anyagokkal szembeni all. megszűnik

felszívódás: biológiai úton



Alkalmazási területek:

szív-, ér-, mellkas-, ideg-, szem-, fej-nyaki, plasztikai, helyreállító, baleseti sebészet, szövetillesztés, máj, lép parenchyma sérülés

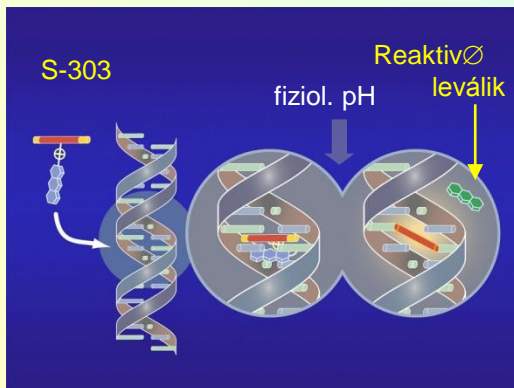
kanülálás, éranasztomózis

Fábián I: Focus Medicinae 8.4.2326.2006., (TCH-20.)

Patogén inaktiválás

	Plazma, plazma derivátum	Thr	vvs
Metilénkék (mb)	I	N	N
Psoralen /amoto-salen	I	I	N
riboflavin	I	I	?
FRALE (S303)	?	?	I
Inactine	?	?	I

Vvs: FRALE, Inactine – fény nélkül (vvs a fényt elnyeli)



Inactine-nal (PEN110) vagy FRALE-val kezelt vvs in vivo recovery ~ kezeletlen vvs recovery (28 napos tárolás esetén)

vvs túlélés: 6. tr-t naptól ↓↓ a kontrollhoz képest

AuBuchon JP et al: Transfusion 42.2.146-52.2002

Összefoglalva

FFP alkalmazása

az alvadási laboratóriumi eredmények (APTI, PI, TI, alv.faktor szintek, AT-III., stb.) birtokában,

a klinikai tünetek figyelembevételével, indikációk (kockázat/előny) mérlegelésével (költségelemzések után)